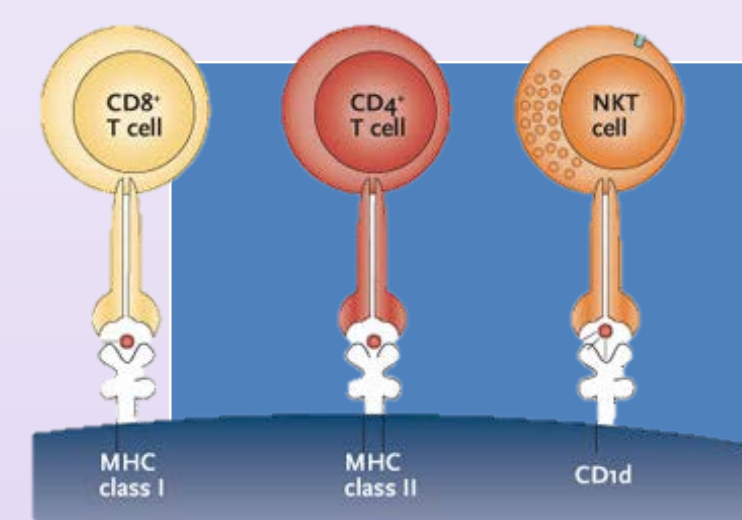


INTRODUCCIÓ

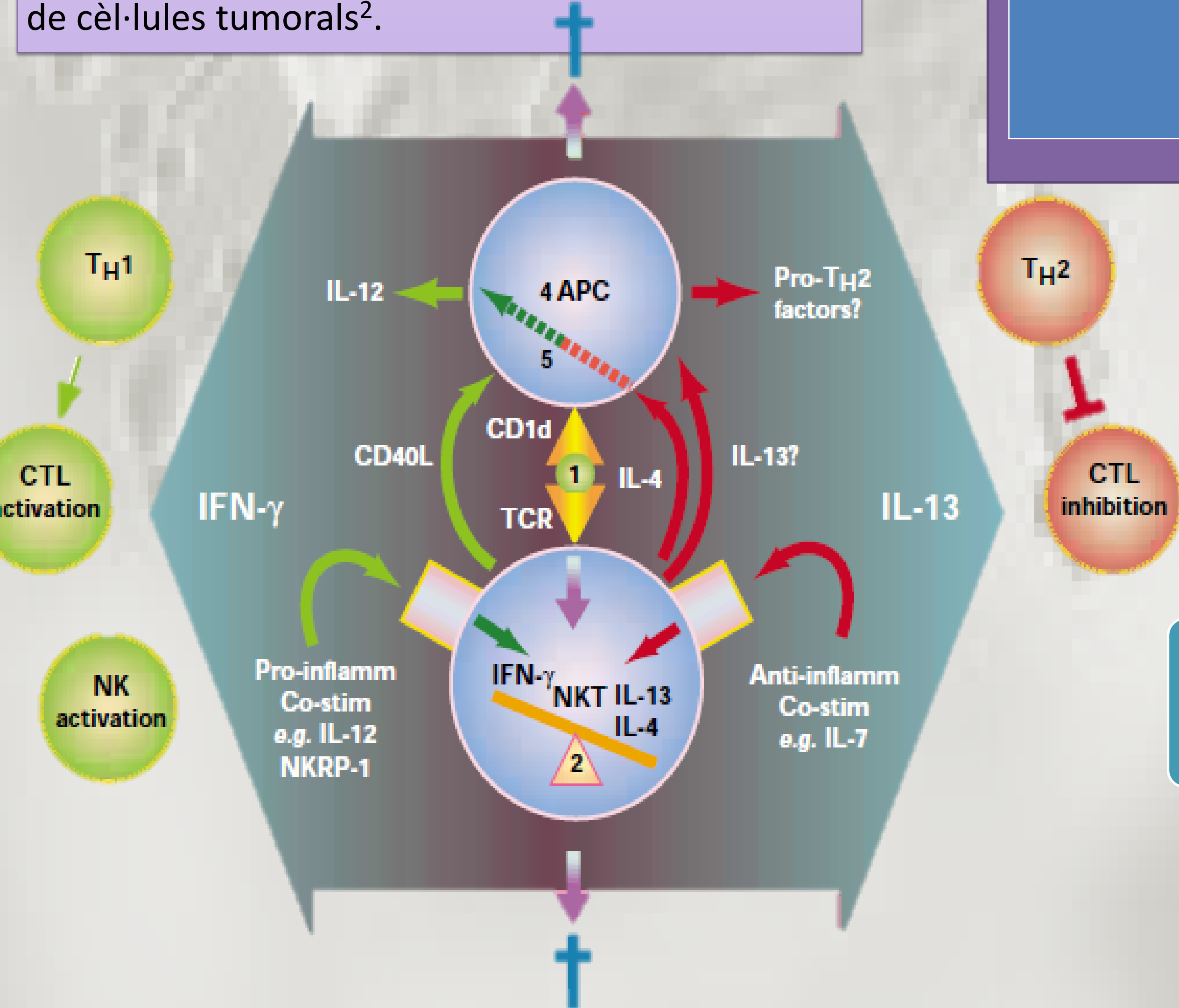
Les cèl·lules iNKTs pertanyen al tipus I dels tres tipus de NKTs (cèl·lules T Natural Killers), les quals presenten propietats d’ambdues tipologies cel·lulars<sup>1</sup>.

	Expressió receptor de cèl·lules T (TCR)	Cadena α TCR	Cadena β TCR	CD4 i CD8	Ratolí: NK1.1 Humà: CD161	Poblacions	Molècula presentadora d’antigen	Molècula presentada	Perforina granzims FASL NKG2D
CÈL·LULA T	αβ-TCR (majoritari) γδ-TCR (minoritari)	Múltiples combinacions	Múltiples combinacions	Sí	No	CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	<b>Pels CD4<sup>+</sup>:</b> MHC-II <b>Pels CD8<sup>+</sup>:</b> MHC-I	pèptid	CD8 <sup>+</sup>
CÈL·LULA NK	No	-	-	-	Sí	CD56 <sup>bright</sup> CD56 <sup>dim</sup>	-	-	Sí
CÈL·LULA iNKT	αβ-TCR	Invariant <b>Ratolí:</b> Vα14-Jα18 <b>Humà:</b> Vα24-Jα18	<b>Ratolí:</b> Vβ2, Vβ7, Vβ8.1, Vβ8.2, Vβ8.3 <b>Humà:</b> Vβ11	<b>Ratolí:</b> només CD4 <b>Humà:</b> ambdós	<ul style="list-style-type: none"><li>Població NK1.1<sup>+</sup></li><li>Població NK1.1<sup>-</sup></li></ul>	<b>Ratolí:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>CD4<sup>+</sup></li><li>CD4<sup>-</sup> i CD8<sup>-</sup></li></ul> <b>Humà:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>CD4<sup>+</sup></li><li>CD8<sup>+</sup></li><li>CD4<sup>-</sup> i CD8<sup>-</sup></li></ul>	CD1d	Lípid o glicolípid (propí o forani); mimetitzat per αGalCer	Sí

FUNCIONS EFECTORES

- ❑ Producció de grans quantitats de citocines i quimiocines
- ❑ Activitat citotòxica: associada a la mort de cèl·lules presentadores d’antigen (APCs) un cop són activades. No és el mecanisme efector principal.
- ❑ Regulació del comportament d’altres tipus cel·lulars: NK, cèl·lules T CD4<sup>+</sup> i CD8<sup>+</sup>, T reguladores, macròfags, cèl·lules B i neutròfils.

La combinació dels tres efectes dóna a l’eliminació de cèl·lules tumorals<sup>2</sup>.



La funció de les iNKT va des de l’**agressivitat** a la **supressió**<sup>4</sup>:

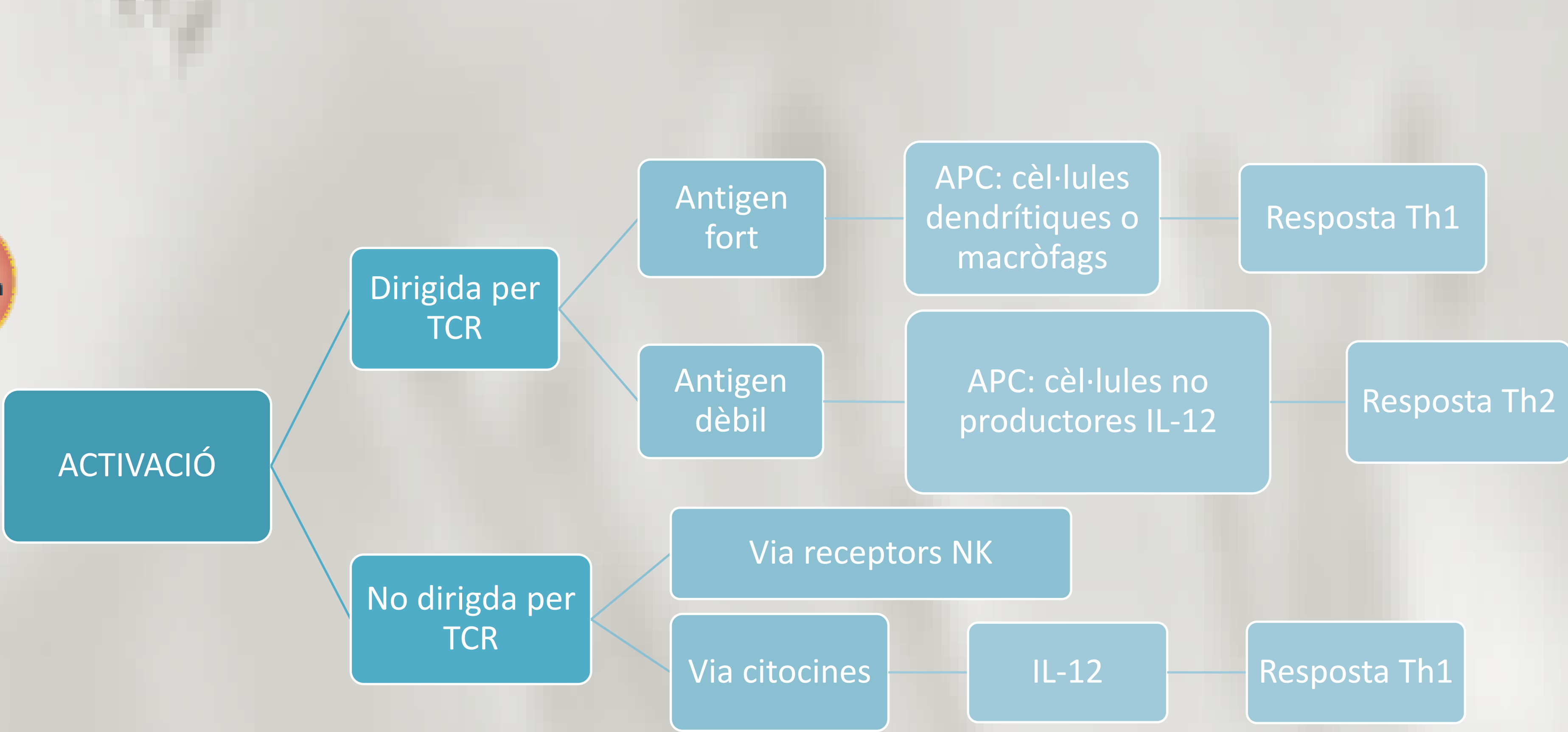
- **Resposta T<sub>h</sub>1**: implicada en l’eliminació del tumor mitjançant l’actuació de limfòcits T citotòxics (CTL). Estimulada per IL-12 (secretada per les APC per produir més IFN-γ).
- **Resposta T<sub>h</sub>2**: suprimeix l’efecte citotòxic i anti-tumoral dels CTL. Estimulada per IL-13 → inhibeix la producció de IL-12 en les APC, disminuint la polarització T<sub>h</sub>1 i potenciant la T<sub>h</sub>2.

L’objectiu de la **teràpia antitumoral** rau en la inducció de les cèl·lules **iNKT T<sub>h</sub>1**. Pel tractament de **malalties autoimmunes**, es busca un efecte terapèutic supressor, potenciant la **resposta T<sub>h</sub>2** amb anàlegs αGalCer més curts (com OCH), ja que αGalCer es trobaria implicada en la resposta T<sub>h</sub>0.

RECONeixAMENT-ACTIVACIÓ

Es poden trobar analogies entre les diverses poblacions de iNKT i les de cèl·lules T CD4<sup>+</sup>, d’aquí que la seva activació doni iNKTs tipus T<sub>h</sub>1, tipus T<sub>h</sub>2 i tipus T<sub>h</sub>17<sup>3</sup>.

Polarització	Afinitat del lligand en el complex TCR-CD1d	Analogia antigènica	Cinètica de presentació	Localització a membrana del CD1d	Carregament	Citocines produïdes	Població iNKT
Th1	Elevada (cua lipídica llarga)	Exògena	Lenta	En vales lipídiques	Intracel·lular (endosomal)	Pro-inflamatòries <b>IFN-γ</b> i TNF-α	<ul style="list-style-type: none"><li>CD4<sup>+</sup></li><li>CD4<sup>-</sup> i CD8<sup>+</sup></li></ul>
Th2	Baixa (cua lipídica curta)	Endògena	Ràpida	Fora de vales lipídiques	Extracel·lular	Anti-inflamatòries <b>IL-4</b> , <b>IL-9</b> , <b>IL-10</b> i <b>IL-13</b>	CD4 <sup>+</sup>



CONCLUSIONS

- ✓ La participació de les iNKT en els dos tipus d’immunitat (innata i adquirida) permet que es trobin implicades en molts processos immunològics, com malalties autoimmunes, infeccions, càncer i al·lèrgies. Per aquest motiu, encapçalen un nou camp en la investigació terapèutica anti-tumoral.
- ✓ Les teràpies han d’estar ben dirigides, perquè poden provocar respostes inapropiades degut aquesta dualitat funcional T<sub>h</sub>1/T<sub>h</sub>2.
- ✓ Com que l’administració simple de αGalCer soluble no ha obtingut una millora clínica (degut a la inducció de polarització T<sub>h</sub>2 i anergia), s’han considerat altres teràpies:
  - ✓ Combinació αGalCer i IL-12
  - ✓ Cèl·lules dendrítiques (DC) carregades amb αGalCer → potenciació de l’eradicació del tumor i l’efecte preventiu front la metastàsis tumoral via resposta T<sub>h</sub>1
- ✓ Es segueix buscant una optimització clínica segura pels pacients. Actualment, el tractament combinat amb la transferència autòloga de iNKT i cèl·lules dendrítiques carregades amb αGalCer és el més efectiu.

REFERÈNCIES

1. D. I. Godfrey, H. R. MacDonald, M. Kronenberg, M. J. Smyth, and L. Van Kaer, “NKT cells: what’s in a name?,” *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 4, no. 3, pp. 231–7, Mar. 2004.  
2. J. L. Matsuda, T. Mallevaey, J. Scott-Browne, and L. Gapin, “CD1d-restricted iNKT cells, the ‘Swiss-Army knife’ of the immune system.,” *Curr. Opin. Immunol.*, vol. 20, no. 3, pp. 358–68, Jun. 2008.  
3. P. J. Brennan, M. Brigl, and M. B. Brenner, “Invariant natural killer T cells: an innate activation scheme linked to diverse effector functions.,” *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 13, no. 2, pp. 101–17, Feb. 2013.  
4. M. Smyth and D. Godfrey, “NKT cells and tumor immunity—a double-edged sword,” *Nat Immunol.*, vol. 1, no. 6, pp. 1–2, 2000.